



### Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects copyrights-free medical documents for non-lucrative use.

Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however, we are not able to contact all the authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on:  
facadm16@gmail.com

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.





Endocrine visible!

## Hormones Thyroïdes.

La Thyroïde est formée de 2 types de cellules :

→ folliculaires & Thyrocytes.

→ parafolliculaires : des cellules

→ des folliculaires :

des  $I^-$  sont synthétisées dès la 12<sup>ème</sup> semaine

99% des cellules de la Thyroïde.

• Origine ectoblastique.

• fabriquent  $T_3$  et  $T_4$ .

• Donnent des cancers différenciés de la Thyroïde.

• fabriquent la Thyroglobuline marqueur tumoral

→ des parafolliculaires :

• 1% des cellules ; origine Neuroectoblastique.

• de Carcinome médullaire de la Thyroïde (CMT)

• fabriquent la calcitonine Marqueur tumoral.

La Calcitonine : agit sur ostéoclastes et TC distal

• Hormone peptidique synthétisée sous forme de préprocalcitonine pour être activée il faut :

4 conditions :

- doit être libre. gastrine pas par axe H-H
- formée de 32 Aa.
- monocaténaire (une seule chaîne)
- maturée par clivage et ajout de post traductionnelle fonction amide

de récepteurs de la calcitonine est un RCPG par Adényl cyclase.

• c'est une  $II$  hypocalcémisante stimulée par l'Hypercalcémie ; joue un rôle accessoire dans le métabolisme phosphocalcique.

• le seul intérêt de son dosage et le diagnostique et surveillance après traitement de CMT

• Il existe un Test de dépistage "stimulation" = Test à pentagastrine, demandé en cas de pré-cancer ou des enquêtes familiales (CMT)

## Diosynthèse des Hormones Thyroïdiennes :

A) - paramètres de l'Hormonogénèse :

- précurseur = Tyrosine
- Energie = ATP
- Iode minéral = Iodure ( $I^-$ ) provient des aliments des médicaments et recyclage de  $T_3$  et  $T_4$
- 2 Enz ⇒ Thyroperoxydase TPO ⇒ 1<sup>ère</sup> étape Trans ⇒ Enz Lysosomiale.

• Thyroglobuline  $Tg$  : protéine riche en Tyrosine formée de 2 su identiques "chacune 115 Tyr" avec 4 sites Homogènes "3 du côté C<sub>Ta</sub> et 1 du côté N<sub>Ta</sub>" → d'iodation

B) - Les Etapes : Activées par TSH

→ Etape ① : grâce à NIS "cotransporteur"

- non enzymatique ; capture des iodures par Transport actif utilisant de l'ATP, pompe ( $Na^+/K^+$ ) couplée au cotranspo  $Na^+/I^-$  → inhibée par Thiocyanates et perchlorates

→ Etape ② : → inhibée par : Thiourée, Thiomazole + Cyanure

- oxydation des iodures.



→ Etape ③ :

- incorporation des  $I_2$  sur les Tyrosines des  $Tg$  par TPO et donc formation de :

- DIT (di-iodoTyrosine)
- 2 types de MIT (Mono).

→ Etape ④ :

- Couplage MIT/DIT par TPO et donc :  
→ formation de  $T_4$  (2 DIT) position d'iode 3, 5, 3', 5'  
→ formation de  $T_3$  (DIT + 3' MIT) 3, 5, 3'  
→ formation de  $rT_3$  (DIT + 3 MIT) 3, 5', 3' → Stockage

→ Etape ⑤ :

- protéolyse de  $Tg$  iodée grâce à Enz Lysosomiale

- libération des  $I^-$  dans le sang :

90%  $T_4$  ; 7%  $T_3$  ; 3%  $rT_3$   
c'est la seule  $I^-$  active

• La majeure partie de  $T_3$  provient de conversion périph de  $T_4$  grâce à "5' desiodase" au niveau de la cellule

•  $T_4$  c'est la forme circulante de  $T_3$  → forme de réserve.

C) - les inhibiteurs des étapes :

- Lithium : ⊖ 1 et 5 = anti-dépresseur. inhibe la capture d' $I^-$  aussi
- Amiodarone : ⊖ 2 et inhibe "5' desiodase"
- Les choux et le navet : ⊖ 2 = aliments goitrigènes
- la surcharge iodée : effet de Wolff Chaikoff (réversible) ⊖ l'étape ② et 5

! La synthèse de  $T_3$ ,  $T_4$  génère de l'Alanine



## Transport:

• Transporteur Non spécifique = Albumine <sup>(T<sub>3</sub>)</sup>

• Transporteurs spécifiques:

• **TGB**: Glycoprot hépatique <sup>(T<sub>3</sub>)</sup> d'affinité pour

• **TTR**: prot nonglycosylée hépatique et pancréatique riche en Trp formée de 4 subunités dont l'une est RBP

## Les déiodases:

• Il existe 3 types, sont des séroprotéines

présence de cystéine dans le site actif

- les types ① et ② présents dans tous les tissus.

- ③ → cerveau, placenta et peau utérine  
Ne donne jamais de T<sub>3</sub> → régulation tissulaire

- ④ → agit sur l'axe ext et int. (5', 5')

- ⑤ → " " " ext (5')

- ⑥ → " " " int. (5')

• Chimiquement il n'existe que 2 types:

5' déiodase → T<sub>3</sub> à partir de T<sub>4</sub>

5 déiodase → rT<sub>3</sub> à partir de T<sub>4</sub>

! (Le jeûne diminue la T<sub>3</sub> augmente rT<sub>3</sub>)

## Les récepteurs:

• Les récepteurs de T<sub>3</sub> sont dans le Noyau

• Il existe 4 types de R: TR  $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$

!  $\beta_1$  n'existe que dans le cerveau

ERH de la Thyroïde (ADN) = TRRE

• Le R actif est sous forme hétéro-dimère il:

comprend: T<sub>3</sub>, TR<sub>3</sub>, R x R → R de vit A

des protéines TRAPS → R acétylent les Histones

Effets de la T<sub>3</sub>: → Tous les organes / Métabolisme / Embryon / T° centrale.

• Hyperglycémiantes, Hypocholestérolémie.

• Maturation du cerveau. (Son absence à la naissance provoque un retard mental → Test TSH)

• Stimule l'érythropoïèse (Son absence → Anémie)

• Stimule la SHBP, SHBG, Myosine, formation ostéocalcine

• augmente les effets de GH, catécholamines et IGF1

! HCG = hTSH like → donne les m effets

## Catabolisme: inactivet le métabolisme

- désiodation

- désamination

- glucoréconjugaison

! T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> sont sous la dépendance de l'axe H.H. TRH, TSH

! la calcitonine dérive de la carboxy calcitonine

! la Tyrosine n'est pas l'Aa le plus abondant dans Tg

## R!

• Aliments goitrogènes:

- Moutarde

- choux rouge

- radis.

- les pépins et les nouveaux fruits.

- pelure du raisin.

- patates douces.

- !!!

! Il existe un site "Hormonogénique" Tyrosine en position "5" du côté N-terminal

! la Tg est exclusivement synthétisée par les Thyrocytes.

• Il y a deux lieux de maturation:

① RE → formation des ponts S-S grâce à PDI

• fixation de N-glycosylation.

• repliement de Tg native grâce à des protéines chaperons: BIP, GRP<sub>94</sub>, ERP<sub>72</sub>, calnexine.

② Golgi → N-glycosylation.

• Apport d'iode

• < 1 ans → 50 µg/j

• 1 à 5 → 90 µg/j

• adulte → 150 µg/j

• femme enceinte → 250 µg/j

NIS → Transporteur d'iode:

Glycoprot de la Mb basolatérale, retrouvé dans d'autres organes. 13 domaines Trans et 3 sites de N-glycosylation

• TGB augmentée par œstrogènes, diminuée par androgènes et corticostéroïdes.

• des transporteurs Transmembranaires: MCT<sub>8</sub>,

MCT<sub>10</sub>, ATP<sub>1A2</sub>

ATP<sub>1A2</sub>

localisés surtout dans le cerveau et foie



Les récepteurs:

- $TR_{\alpha_2}$  n'a pas de liaison avec  $T_3$ , il exerce une  $\ominus$  compétitive sur les autres récepteurs au niveau du cerveau.
- $TR_{\beta_2}$  a un rôle de rétrocontrôle H-H
- pour qu'un récepteur soit actif, il faut des co-activateurs:  $TRAP_5$ ,  $220$ ,  $TRBP$ ,  $SRC_3$ ,  $RXR$ .  
 $\alpha_2$  N'a pas besoin des activateurs

Régulation:

- Au niveau de l'axe  
 → carence d'iode  $(I, FT_3, FT_4) \downarrow$ ,  $TSH_{us} \uparrow$   
 + goitre  
 Tableau Biologique
- Surcharge d'iode iodeur élevée.
- Signaux intra parties:
  - GH et corticostéroïdes  $\ominus$  TRH
  - Dopamine  $\ominus$  TSH
  - œstrogène  $\oplus$  TSH
  - interleukine  $\ominus$   $T_3$  et  $T_4$
  - $TNF\beta$  et  $\alpha$   $\ominus$   $Tg, T_3, T_4$
  - interféron (anti inf)  $\ominus$   $TPO, Tg, T_3, T_4$
- Grossesse → HGC analogue au TSH  
 $D_3$  a une localisation placentaire

\* des récepteurs de  $TS H$  → pos basal 100

\* les acteurs pour activer  $TR = RXR, T_3$   
 $TRG, TRAP_5$

\* iodémie = examen qui permet de différencier un cancer d'une surcharge iodée.

\* Les Récepteurs des HT activent la Transcription.

\* Composés après désamination ???

\* Tyrosine Hydroxylase est inhibée par adrénaline et NA



- \* La glande Thyroïde est une glande visible.
- \* Les H de la Thyroïde sont synthétisés dès la 12<sup>ème</sup> semaine du dvp<sup>can</sup>
- \* T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> sont sous la dépendance de l'axe "H.H.", et la calcitonine est sous la dépendance de la calcémie et la gastrine (pas par l'axe H.H.).
- \* La calcitonine agit sur les ostéoclastes et tube CD.
- \* " " dérive de la carboxycalcitonine.

### Cancer Thyroïdien:

- Cellules 4 10-15%.
- Cancer Médullaire Thyroïdien (CMT)  
"prolifération des cellules C"  
↑↑ calcitonine
- Thyrocytes. 85-90%.
- cancer vésiculaire
  - " papillaire
  - " Mixte
- } CDT

### CMT

① forme familiale "héréditaire"  
(2/3)

② formes sporadiques.  
(2/3)

- Forme isolée & CMT isolée
- NEM<sub>2</sub>B : CMT + phéochromocytome
- NEM<sub>2</sub>A : CMT + " + Hyperparathyroïdie.

→ diagnostique par analyse moléculaire du gène RET

- \* La Tyrosine n'est pas l'Aa la plus abondante du Tg
- \* TPO : protéine Héminique glycosylée. 1 domaine Trans. , 4 sites de glycosylation C-terminale.
- \* L'entrée d'iode est assurée par le cotransporteur "NIS"
- \* Etape ① est inhibée par Thiocyanates et perchlorates.
- \* Etape ② se fait en présence de NADPH oxydase qui forme le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> indispensable  
↳ inhibée par : Thiourée, Thiouracile, cyanure
- \* Avant la protéolyse lysosomale ⇒ **étape importante**:  
internalisation de Tg iodée par :
  - ↳ Macropinocytose
  - ↳ Micropinocytose
  - ↳ Transcytose → permet le passage de Tg vers la courante circulatoire
 Les un transport apical basal de Tg iodée qui est assuré par: Megaline et asialoglycoprotéine.



\* Transporteurs:① plasmatiques:

- TBG  $\rightarrow$  glycoprotéine monomérique hépatique transporte  $\oplus\oplus\oplus T_4, T_3$ , c'est la plus utilisée, elle subit une régulation  $\oplus$  oestrogène  $\ominus$  androgène, glucocorticoïdes.
- Albumine  $\rightarrow$  hépatique  $\oplus\oplus T_3$
- TTR  $\rightarrow$  contient 4 SU identiques, hépatique et pancréatique, transporte  $T_4, T_3$  et RBP

② Transmembranaire:

ne sont pas transportés par simple diffusion à cause de la chaîne alanine et ont donc besoin de cotransporteurs: MCT8, MCT10, OATPs localisés soit dans le foie et le cerveau. Sont sélectifs, non spécifiques et bidirectionnels.

! mutation en MCT8 (gène)  $\rightarrow$  Syndrôme AHDS (Hypothyroïdie à la naissance)  
 lié à "X"  $\begin{cases} FT_3 \uparrow & FT_4 \downarrow & TSH_{us} \uparrow \\ \rightarrow \text{différent à la congénitale simple} \\ FT_3 \downarrow \downarrow \downarrow \end{cases}$

\* Desiodases:

- Sélénocysteine dans le site actif.
- D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> ne permettent pas de désioder MIT et DIT  $\Rightarrow$  iodothyrosine désiodogénase microsomiale.
- Seuls D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> servent la conversion de  $T_4$  en  $T_3$ .

\* Recepteurs Thyroïdiens:

- activateurs ou inhibiteurs de la transcription, possèdent une  $\oplus$  grande affinité à  $T_3$
- Il existe 4 isoformes:  $TR_{\alpha_1}, TR_{\alpha_2}, TR_{\beta_1}, TR_{\beta_2}$ 
  - $\rightarrow TR_{\alpha_2}$ : cérébrale soit, ne possède pas de site de liaison  $T_3 \Rightarrow$  inhibition compétitive sur les autres récepteurs.
  - $\rightarrow TR_{\beta_2}$ : localisée dans H, H et reins  $\Rightarrow$  rétrocontrôle H-H

! action:

Liaison de  $T_3$  avec TR entraîne liaison de RXR puis la fixation de l'ADN et TRAP  $\Rightarrow$   $\pm$  transcript de prot En/ Hormon

- \*  $T_3$  stimule la peroxydation, augmente la dégradation de l'insuline et stimule les récepteurs  $\beta$  adrénergiques.
- \* la Qté de  $T_3$  synthétisée en dehors de la thyroïde est la plus importante.
- \* la désiodation permet de réguler la concentration de  $T_3$  et  $T_4$ .

\* Catabolisme:

- Désamination oxydative: on obtient acide Tétracétyl (Tri) thyroacétique (désactivation)
- Décarboxylation: Tétracétyl (Tri) iodothyroamine. (inactivation)
- Sulfo glucosylconjugaison hépatique: on obtient des dérivés excrétés dans la B. le " $T_{3s}/4s/2s$ "

\* Surcharge en iode:

entraîne au premier lieu l'inhibition de NADPH<sub>2</sub> oxydase  $\Rightarrow$   $\downarrow$  production de  $H_2O_2$  et donc inhibition de l'oxydation.  $\rightarrow$  inhibition tardive d'expression génique de NIS (dure 48h)  
 $\Rightarrow$  mécanisme de Wolff Chaikoff (phénomène d'échappement est expliqué par l'expression génique du NIS)

- \* l'amiodarone inhibe la liaison du récepteur avec  $T_3$
- \* Glucocorticoïdes inhibent désiodation, rétrocontrôle H-H et synthèse de TRH et TBG
- \* HCG  $\rightarrow$  Hormone thyroïdienne  $8^{e} - 12^{e}$  semaine de grossesse
- \* Estradiol  $\oplus$  TBG
- \* Lors de la grossesse c'est Désiodase 3 qui intervient.